Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels des Rattenhirns durch Psychopharmaka mit sedativer Wirkung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Markus Rutishauser
von Bottighofen (TG)

1962

1963

Wiesbadener Graphische Betriebe GmbH

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Professor A. Pletscher. Tag der Promotion: 14. Dezember 1962

Sonderdruck aus
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., Band 245 S. 396 - 413 (1963)
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Aus der Medizinischen Forschungsabteilung der Fa. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz)

Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels des Rattenhirns durch Psychopharmaka mit sedativer Wirkung

Von

MARKUS RUTISHAUSER*

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. Januar 1963)

* Arbeit unter Leitung von Dr. K. F. GEY und Prof. A. PLETSCHER.

Psychopharmaka, die das Zentralnervensystem dämpfen, wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Blut, in der Leber und in andern peripheren Organen (Muskel, peripheres Fettgewebe) zum Teil eingehend untersucht. Ihre Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Gehirns ist hingegen wenig bekannt. Eine solche Untersuchung scheint von Interesse, da die vom Gehirn benötigte Energie fast ausschließlich durch Umsatz von Glucose geliefert wird (McIlwain 1959; Quastel 1961).

Bisher wurden folgende Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch sedativ wirkende Psychopharmaka mitgeteilt:

Das Neurolepticum *Chlorpromazin* (Largactil®) führt beim intakten Versuchstier zu einer Erhöhung des Blutzuckers (Opitz 1962; Soulairac et al. 1961; Benesova et al. 1957; Gupta et al. 1960; Gati et al. 1958; Lindaur 1956; Sobotka 1958) und einer Vermehrung des Glycogens in Leber (Opitz 1962) und Gehirn (Mathe et al. 1961a; Estler 1961a; Svorad 1959). Dabei ist ungewiß, ob diese Veränderungen durch direkte Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel zustande kommen, z.B. durch Beeinflussung der Phosphorylase (Iryie et al. 1962), Glucose-6-phosphatdehydrogenase (Marks et al. 1961), Hexokinase (Yanagawa 1958; Masurat et al. 1960), 3-Phosphoglycerinaldehyd- und Alkoholdehydrogenase (Wollemann u. Elödi 1961; Wollemann u. Keleti 1962), der oxydativen Phosphorylierung (Century u. Horwitt 1956; Berger et al. 1956; Abood 1955; Decsi u. Mehes 1958) bzw. des ATP-Austausches (Dawkins et al. 1959b; Bernsohn et al. 1956a), der Cytochromoxydase (Bernsohn et al. 1956b; Dawkins et al. 1959a) oder von Enzymen des Citronensäurecyclus (Moraczewsky u. Du Bois 1959; Helper et al. 1958). Auch eine indirekte Wirkung kommt in Frage, z.B. durch Veränderungen des hormonalen Gleichgewichts infolge Stimulation des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems (v. Brauchitsch 1961; Vogel u. Tervooren 1961; Greengard u. Quinn 1962).

Das Neurolepticum *Reserpin* (Serpasil®), das die in Geweben gespeicherten biogenen Amine freisetzt (Pletscher et al. 1956), erhöht im Blut die Konzentration der Glucose (Opitz 1962; Balzer u. Palm 1962; Lamesta et al. 1960; Kuschke u.

Frantz 1955; Gayer u. Honheiser 1956; Taketomo et al. 1957) und der Milchsäure (Gey u. Pletscher 1961a), vermehrt im Gehirn Glycogen (Albrecht 1957; Svorad 1959; Mathe et al. 1961b; Balzer u. Palm 1962) und Glucose (Mathe et al. 1961b), vermindert die aktive Phosphorylase (Belford u. Feinleib 1961) und möglicherweise den Lactat-Gehalt im Gehirn (Balzer et al. 1961; Schwemmle u. Heim 1959; Estler et al. 1962). Die Veränderungen kommen vermutlich durch gesteigerte Gluconeogenese zustande, die möglicherweise Folge von Stimulierung des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems mit erhöhter Glucocorticoidproduktion ist (Westermann et al. 1961; Opitz 1962; Balzer u. Palm 1962; Martel et al. 1962; Greengard u. Quinn 1962; Montanari u. Stockham 1962).

Benzochinolizine (z.B. 2-Keto-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-hexahydrobenzo[a]-chinolizin [Nitoman®]) zeigen ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie Reserpin (Pletscher et al. 1962). Sie scheinen ebenfalls den Kohlenhydratstoffwechsel zu beeinflussen, da sie die Milchsäure im Blut erhöhen (Gey u. Pletscher 1961a).

Der Tranquilizer *Chlordiazepoxid*[1] (Librium®) vermehrt in hohen, d.h. stark sedativen Dosen den Glucose-, Pyruvat- und Lactat-Gehalt des Blutes (Gey u. Pletscher 1961b).

Vom *Morphin* ist seit langem bekannt, daß es eine Hyperglykämie (Stewart u. Rogoff 1922; De Bodo et al. 1938; Hougs u. Thorshauge 1959; Schmid 1956; Vassalle 1961) und eine Verminderung des Gehirnglykogens (Estler u. Heim 1962) bewirkt. Sonst liegen — je nach Dosis und Tierspecies — unterschiedliche Resultate vor (Estler u. Heim 1962).

Die Wirkung von *Phenobarbital* (Luminal®) auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist wenig untersucht. Beschrieben wurde sowohl eine Senkung (Estler 1961b) als auch eine Erhöhung des Blutzuckers (Hasselblatt u. Sproull 1961), eine Erhöhung des Gehirnglykogens (Estler 1961b; Svorad 1959) und eine Verminderung des Lactat-Gehaltes im Gehirn (Heim u. Estler 1961; Lowry u. Passonneau 1962; Stone 1938).

Die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch *Methyprylon*[2] (Noludar®), einem Piperidinderivat mit sedativer und hypnotischer Wirkung, scheint bisher nicht untersucht worden zu sein.

Die erwähnten Befunde lassen sich nur schwer interpretieren, da die Untersuchungen im Gehirn unvollständig sind und Veränderungen im Blut nicht berücksichtigen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluß verschiedener das Zentralnervensystem dämpfender Psychopharmaka auf den Glucose-, Pyruvat- und Lactat-Gehalt in Blut und Gehirn gleichzeitig untersucht und mit dem Verhalten der Körpertemperatur und der Psychomotorik verglichen. Folgende Pharmaka wurden untersucht:

Gruppe I: Chlorpromazin, Reserpin, Benzochinolizinderivat Ro 4-1284, Chlordiazepoxid, Morphin.

Gruppe II: Phenobarbital, Methyprylon.

Methodik

Gruppen von 6—7 weiblichen, 120—150 g schweren Albinoratten (eigene Zucht eines Wistarstammes) erhielten nach 16stündigem Fasten wäßrige Lösungen der

[1] Chlordiazepoxid = 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd-hydrochlorid.

[2] Methyprylon = 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin.

Psychopharmaka (10 ml/kg) i.p. Mit physiologischer NaCl-Lösung behandelte Tiere dienten als Kontrollen. Temperatur des Tierraumes: 25° C (± 1°).

3—4 Tiere jeder Gruppe wurden zur Gewinnung des Blutes dekapitiert und das Blut jedes Tieres einzeln analysiert. Für die Bestimmung der Glucose erfolgte die Enteiweißung mit je 2 Vol. $ZnSO_4$-$Ba(OH)_2$ (SOMOGYI 1937), für die Bestimmung von Pyruvat und Lactat mit 1 Vol. 7%iger $HClO_4$.

Jeweils 3 Ratten jeder Gruppe wurden durch Eintauchen in flüssige Luft getötet. Nach halbstündiger Lagerung der Tiere im Kälteraum (+4°C) erfolgte Pulverisierung des noch hart gefrorenen Gehirns jedes Tieres einzeln im Mörser unter flüssiger Luft und Enteiweißung von 0,6 g des trockenen Pulvers für die Glucose-Bestimmung (je 4 ml eiskalter $Ba(OH)_2$-$ZnSO_4$ in einem Potter-Elvehjem-Homogenisator) bzw. von 1,0 g für die Bestimmung beider Carbonsäuren (Extraktion mit 7%iger eiskalter $HClO_4$ im Potter-Elvehjem-Homogenisator).

Glucose wurde colorimetrisch mittels Glucoseoxydase (HUGGET u. NIXON 1957; Böhringer Test-Kombination), die gesamtreduzierenden Substanzen mit einem Arsenmolybdatreagens (NELSON 1944) gemessen. Die Bestimmung der Brenztraubensäure (Böhringer Test; Modifikation: 1,1 Mol Kaliumphosphatpuffer, $p_H = 6{,}8$) und der Milchsäure (HOHORST u. KREUTZ 1959) erfolgte im optischen Test mittels Milchsäuredehydrogenase durch Messung des NAD-H (DPNH).

Tabelle 1. *Glucosegehalt des Gesamtgehirns bei Ratten in Phenobarbital-Narkose*

(400 mg/kg i.p.; ½ Std; je 6 Tiere)

Prozedur	Gehirn-Glucose in mg-%
Ganze Ratte in flüssiger Luft eingefroren	39 ± 2
Schädelkalotte in Narkose geöffnet, Gehirn rasch herausgenommen und sofort in flüssiger Luft eingefroren	29 ± 1

Da die Blutzirkulation bei den in flüssige Luft getauchten Tieren noch kurze Zeit persistiert und das Gehirn erst nach einigen Sekunden gefriert (RICHTER u. DAWSON 1948), wurde zum Vergleich bei Tieren das Gehirn in Phenobarbital-Narkose (400 mg/kg i.p.) entfernt und schnell eingefroren. Der Glucose-Gehalt des Gehirns bei den in toto eingefrorenen Tieren war leicht höher als im isoliert eingefrorenen Gehirn (Tab. 1). Eine Verminderung der Glucose-Werte durch glykolytische Prozesse während des Einfrierens ganzer Tiere ist also wenig wahrscheinlich.

Alle Werte stellen arithmetische Mittel (± mittlere Fehler) von sämtlichen Einzelwerten dar. Für die Gehirn/Blut-Quotienten sowie die vermutlichen Intracellular-Konzentrationen im Gehirn wurden die Gruppen-Mittelwerte für Blut und Gehirn jedes Versuchstages dividiert. Waren mehrere Gruppen vorhanden, erfolgte Berechnung des arithmetischen Mittels (± mittlerer Fehler). Pyruvat und Lactat wurden als freie Säure berechnet.

Die Messung der *Körpertemperatur* erfolgte vaginal mit einem elektronischen Thermometer (Thermophil Typ 9401).

Die „*Sedation*" wurde an Hand von Tierbeobachtungen nach folgendem Schema grob geschätzt:

leicht: Spontanmotilität deutlich herabgesetzt, Reaktion auf akustische und taktile Reize normal.

mittel: praktisch keine Spontanmotilität, Reaktion auf externe Reize vermindert. Die Tiere bleiben nicht in Rückenlage liegen.

stark: keine Spontanmotilität, keine Reaktion auf äußere Reize und Lageveränderung. Hypnose.

Resultate

1. Kohlenhydratstoffwechsel

Gruppe I. Alle Pharmaka dieser Gruppe, d.h. Chlorpromazin, Reserpin, das Benzochinolizinderivat Ro 4-1284[1], Chlordiazepoxid und Morphin, vermehren *Glucose* in Blut und Gehirn. Der prozentuale Anstieg im Gehirn ist größer als im Blut, was zu Erhöhung des Gehirn/Blut-Quotienten führt. *Pyruvat* und *Lactat* nehmen nach Applikation der Pharmaka im Blut ebenfalls zu, und zwar zeitlich weitgehend parallel zur Glucose, jedoch prozentual wesentlich stärker. Im Gehirn steigen hingegen die Carbonsäuren nicht oder nur schwach an, was zu einem Abfall des Gehirn/Blut-Quotienten führt (Abb. 1, 2 und 3).

Die vergleichsweise gemessene *Gesamtreduktion* verhält sich nach Reserpin und Ro 4-1284 im Blut gleich wie die Glucose, scheint jedoch im Gehirn etwas weniger stark anzusteigen.

Die einzelnen Pharmaka zeigen quantitative und zeitliche Unterschiede. Das Maximum der Veränderungen kommt z.B. $^1/_2$—2 Std nach Chlorpromazin, 2—4 Std nach Reserpin, $^1/_2$ Std nach Ro 4-1284 oder Chlordiazepoxid und 1—2 Std nach Morphin zustande. Dabei wird im allgemeinen die Glucose langsamer normalisiert als die Carbonsäuren.

Gruppe II. Phenobarbital und Methyprylon bewirken, im Gegensatz zur Gruppe I, nur kurzfristige und geringgradige Zunahme von *Glucose* in Blut und Gehirn sowie des Gehirn/Blut-Quotienten. Bei den *Carbonsäuren* ist der Unterschied zur Gruppe I noch stärker ausgeprägt. Phenobarbital und Methyprylon bewirken nämlich eine deutliche Abnahme von Pyruvat und Lactat im Blut. Auch die Gehirnwerte werden vermindert, allerdings absolut und prozentual schwächer als die Blutwerte. Infolgedessen steigt der Gehirn/Blut-Quotient stark an (Abb. 4).

Die maximale Wirkung beider Pharmaka tritt nach ca. $^1/_2$—2 Std ein, die Veränderung von Glucose und Carbonsäuren ist nach 4—8 Std wieder normalisiert.

2. Körpertemperatur

Gruppe I. Bei den Neuroleptica und Chlordiazepoxid besteht nur ein teilweiser Zusammenhang zwischen Veränderung der Körpertemperatur und der Kohlenhydratmetabolite in Blut und Gehirn. Hypothermie und Zunahme von Glucose sowie von Carbonsäuren beginnen gleichzeitig; die Maxima der Kohlenhydratveränderungen liegen jedoch zeitlich vor den Temperaturminima. Morphin beeinflußt die Körpertemperatur nicht signifikant, obwohl es auch Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel hervorruft (Abb. 1, 2 und 3).

[1] Ro 4-1284 = 2-Hydroxy-2-äthyl-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzochinolizin-hydrochlorid.

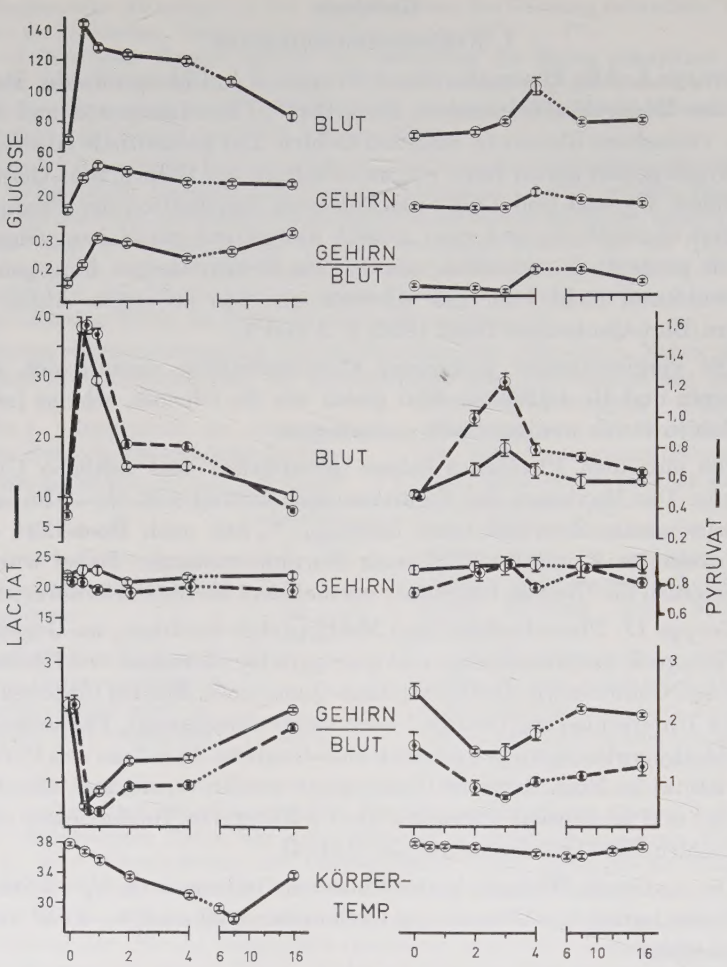

Abb. 1. *Chlorpromazin-HCl (25 mg/kg)/Reserpin (2 mg/kg). Ordinate*: Konzentrationen in mg-% resp. Körpertemperatur in °C. *Abszisse*: Stunden nach i.p. Injektion. Zahl der Tiergruppen pro Zeitwert: für Glucose je 1; für Pyruvat und Lactat je 1—4 bei Chlorpromazin resp. 2—5 bei Reserpin; für Körpertemperatur je 2. $p < 0{,}01$ (gegenüber Kontrollen) bei:

Metabolit	Chlorpromazin			Reserpin		
	Blut Std	Gehirn Std	Gehirn/Blut Std	Blut Std	Gehirn Std	Gehirn/Blut Std
Glucose	1/2—16	1/2—16		3—16	4,8	
Pyruvat/Lactat	1/2— 4		1/2—2	2— 8 2— 4	2,3	2—4
Körpertemperatur	1—16			6,8		

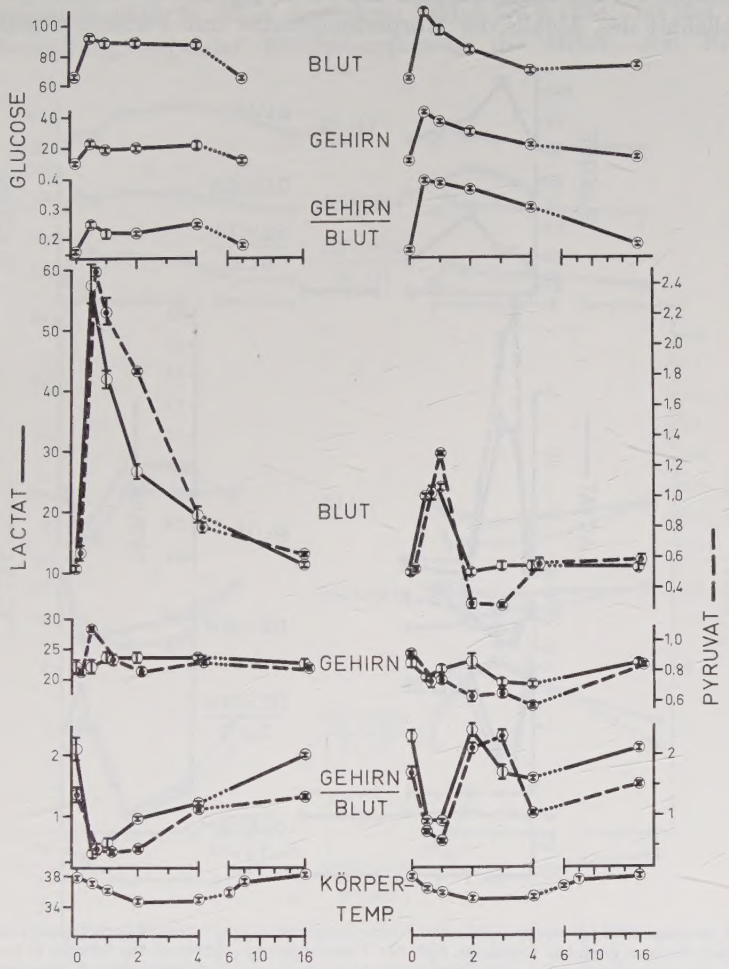

Abb. 2. *Benzochinolizin Ro 4-1284 (30 mg/kg)/Chlordiazepoxyd-HCl (30 mg/kg). Ordinate*: Konzentrationen in mg-% resp. Körpertemperatur in °C. *Abszisse*: Stunden nach i.p. Injektion. Zahl der Tiergruppen pro Zeitwert: für Glucose je 1—3; für Pyruvat und Lactat je 1—3 bei Ro 4-1284 resp. 1—4 bei Chlordiazepoxyd; für Körpertemperatur je 2. $p < 0{,}01$ (gegenüber Kontrollen) bei:

Metabolit	Ro 4-1284			Chlordiazepoxyd		
	Blut Std	Gehirn Std	Gehirn/Blut Std	Blut Std	Gehirn Std	Gehirn/Blut Std
Glucose	1/2—4	1/2—4	1/2	1/2—2	1/2—4	
Pyruvat/Lactat	1/2—2 1/2—4	1/2	1/2—1	1/2—3 1/2—1	2—4	
Körpertemperatur	1—6			1/2—4		

Gruppe II. Bei Phenobarbital und Methyprylon besteht eine gewisse Parallelität des Abfalls der Körpertemperatur mit Veränderungen der

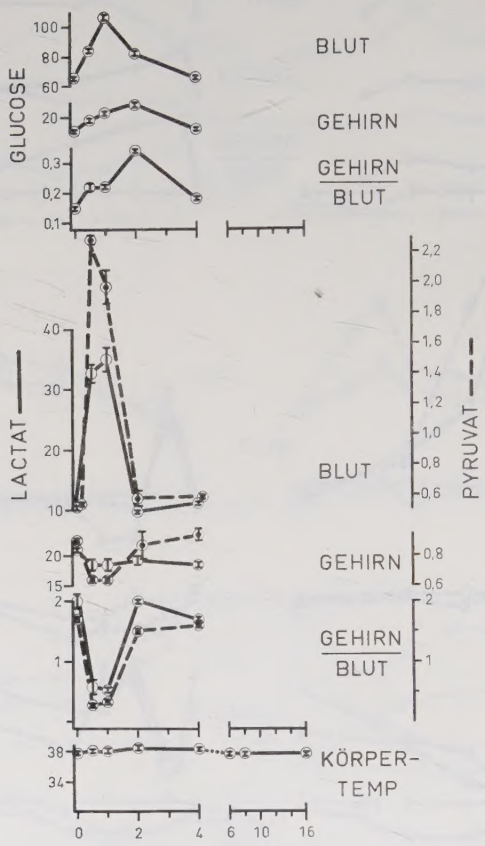

Abb. 3. *Morphin-HCl (40 mg/kg). Ordinate*: Konzentrationen in mg-% resp. Körpertemperatur in °C *Abszisse*: Stunden nach i.p. Injektion. Zahl der Tiergruppen pro Zeitwert: für Glucose je 1—2; für Pyruvat und Lactat je 1—2; für Körpertemperatur je 2. $p < 0{,}01$ (gegenüber Kontrollen) bei:

Metabolit	Morphin		
	Blut Std	Gehirn Std	Gehirn/Blut Std
Glucose	$^1/_2$—2	$^1/_2$—2	$^1/_2$—1
Pyruvat/Lactat	$^1/_2$—1	$^1/_2$—1	$^1/_2$—1

Carbonsäuren, bei Methyprylon auch mit dem Anstieg der Glucose (Abb. 4).

Verhinderung der durch Neuroleptica, Chlordiazepoxid und Phenobarbital bedingten Hypothermie durch Erhöhung der Außentemperatur

beeinflußt die Veränderungen der Kohlenhydratmetabolite nicht oder nur unwesentlich (Tab. 2). Eine Ausnahme bildet Ro 4-1284, das bei Aufrechterhaltung normaler Körpertemperatur die Milch- und Brenz-

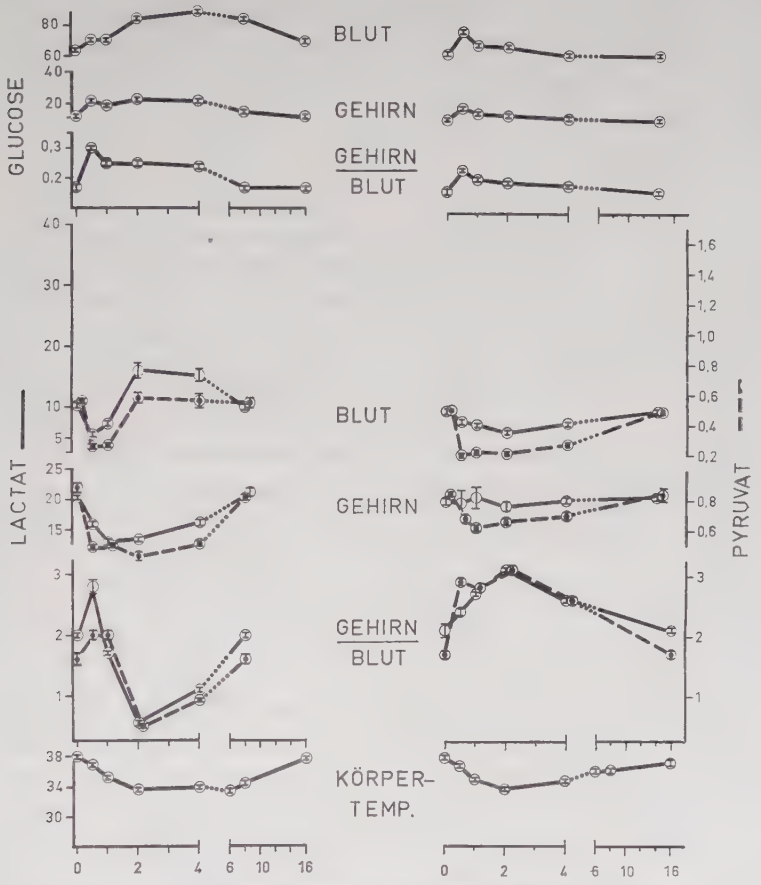

Abb. 4. *Methyprylon (120 mg/kg)/Phenobarbital-Na (100 mg/kg). Ordinate*: Konzentrationen in mg-% resp. Körpertemperatur in °C. *Abszisse*: Stunden nach i.p. Injektion. Zahl der Tiergruppen pro Zeitwert: für Glucose je 1—2; für Pyruvat und Lactat je 1—2 bei Methylprylon resp. 1—3 bei Phenobarbital; für Körpertemperatur je 2. $p < 0{,}01$ (gegenüber Kontrollen) bei:

Metabolit	Methylprylon			Phenobarbital		
	Blut Std	Gehirn Std	Gehirn/Blut Std	Blut Std	Gehirn Std	Gehirn/Blut Std
Glucose	1/2—8	1/2—8	1—4	1/2	1/2—2	1/2
Pyruvat/Lactat	1/2—1 1/2—4	1/2—4	1/2	1/2—4	1/2—4	1/2—2
Körpertemperatur	1—8			1—8		

Tabelle 2. *Vergleich der Veränderungen von Glucose und Carbonsäuren in Blut und Gehirn bei normaler und erniedrigter Körpertemperatur*
Die Mittelwerte (± mittlerer Fehler) entsprechen je 1 Tiergruppe bei Chlorpromazin, Reserpin, Chlordiazepoxid und Phenobarbital und je 2 Tiergruppen bei Benzochinolizin Ro 4-1284

Pharmakon (Zeit nach i.p. Appl.)	Umgebungs-temperatur	Körper-temperatur	Glucose			Pyruvat			Lactat		
			Blut	Gehirn	Gehirn/Blut	Blut	Gehirn	Gehirn/Blut	Blut	Gehirn	Gehirn/Blut
	in °C		in mg-%			in mg-%			in mg-%		
Chlorpromazin (1 Std)	25 ± 1	35,6 ± 0,2	128 ± 2	40 ± 1	0,31	1,58 ± 0,04	0,78 ± 0,02	0,50	29,3 ± 0,9	22,8 ± 1,1	0,84
Chlorpromazin (1 Std)	34 ± 1*	38,1 ± 0,1	123 ± 3	47 ± 2	0,38	1,51 ± 0,05	0,96 ± 0,02	0,64	32,5 ± 1,5	25,8 ± 0,1	0,79
Reserpin (4 Std)	25 ± 1	36,5 ± 0,1	99 ± 4	19 ± 2	0,19	0,79 ± 0,03	0,78 ± 0,02	1,0	13,8 ± 1,0	23,2 ± 0,9	1,8
Reserpin (4 Std)	34 ± 1*	38,4 ± 0,1	91 ± 2	18 ± 1	0,20	0,80 ± 0,07	1,04 ± 0,05	1,3	17,1 ± 1,2	23,9 ± 0,7	1,4
Ro 4-1284 (2 Std)	25 ± 1	34,6 ± 0,1	89 ± 2	20 ± 2	0,22	1,83 ± 0,01	0,83 ± 0,01	0,45	26,8 ± 1,0	23,5 ± 1,0	0,95
Ro 4-1284 (2 Std)	34 ± 1*	38,2 ± 0,1	82 ± 1	16 ± 1	0,20	0,53 ± 0,01	0,92 ± 0,03	1,7	10,6 ± 0,4	23,2 ± 2,0	2,2
Chlordiazepoxid (1 Std)	25 ± 1	35,8 ± 0,1	97 ± 3	37 ± 1	0,38	1,28 ± 0,01	0,74 ± 0,02	0,58	23,9 ± 0,9	21,6 ± 0,4	0,9
Chlordiazepoxid (1 Std)	34 ± 1*	38,3 ± 0,1	103 ± 1	27 ± 1	0,26	1,30 ± 0,09	0,89 ± 0,02	0,68	19,5 ± 0,6	22,5 ± 1,2	1,2
Phenobarbital (1 Std)	25 ± 1	35,0 ± 0,1		-	—	0,22 ± 0,01	0,62 ± 0,02	2,8	7,5 ± 0,5	20,4 ± 1,7	2,7
Phenobarbital (1 Std)	34 ± 1*	37,9 ± 0,1		-	—	0,23 ± 0,01	0,63 ± 0,03	2,7	7,5 ± 0,4	18,0 ± 0,6	2,4

* Ventilierter Wärmeschrank.

traubensäure im Blut nicht mehr vermehrt. Unbehandelte Ratten, bei denen eine Hypothermie durch Erniedrigung der Außentemperatur hervorgerufen wurde, zeigen keine wesentlichen Veränderungen der Kohlenhydratmetabolite in Blut und Gehirn (Tab. 3).

3. Sedation (siehe Schema S. 398)

Gruppe I. Eine leichte Sedation tritt 2 Std nach Reserpin, $^1/_2$ Std nach Chlorpromazin, Ro 4-1284 und Chlordiazepoxid auf. Sedation mittleren Grades ist erst 1—6 Std nach Chlorpromazin, 4—16 Std nach Reserpin, 1—6 Std nach Ro 4-1284 und 1—2 Std nach Chlordiazepoxid vorhanden. Das Maximum der Glucose- und Carbonsäure-Veränderungen in Blut und Gehirn fällt somit mit dem Beginn der Sedation zusammen (Abb. 1, 2 und 3). Das Maximum der Sedation tritt also erst ein, wenn die Veränderungen der Kohlenhydratmetabolite schon wieder im Abklingen sind.

Die durch Neuroleptica und Chlordiazepoxid verursachte sedative Wirkung zeigt eine gewisse Parallelität zur Abnahme der Körpertemperatur, wobei eine mittlere Sedation bei ca. 36°C und darunter beobachtet wird. Verhütung der Hypothermie durch Steigerung der Umgebungstemperatur schwächt die durch Chlorpromazin und Chlordiazepoxid verursachte Sedation nicht ab, möglicherweise aber die sedative Wirkung von Reserpin und Ro 4-1284.

Tabelle 3. *Vergleich der Glucose-, Pyruvat- und Lactatkonzentration in Blut und Gehirn bei normaler und erniedrigter Raumtemperatur*
Die Mittelwerte (± mittlerer Fehler) entsprechen je 1 Tiergruppe

Raumtemperatur in °C (Dauer des Aufenthaltes)	Körpertemperatur in °C	Glucose			Pyruvat			Lactat		
		Blut	Gehirn	Gehirn / Blut	Blut	Gehirn	Gehirn / Blut	Blut	Gehirn	Gehirn / Blut
		in mg-%			in mg-%			in mg-%		
25 ± 1 (4 Std)	37,7 ± 0,1	69 ± 1	9 ± 1	0,14	0,60 ± 0,01	0,97 ± 0,01	1,6	9,4 ± 0,3	21,7 ± 0,8	2,3
4 ± 2* (3 Std)	34,9 ± 0,1	68 ± 2	13 ± 1	0,19	0,58 ± 0,02	0,94 ± 0,02	1,6	9,9 ± 0,8	20,9 ± 1,8	2,1
4 ± 2* (4 Std)	35,1 ± 0,1	71 ± 1	11 ± 1	0,15	0,59 ± 0,01	0,84 ± 0,02	1,4	9,3 ± 0,8	20,9 ± 0,8	2,2

* Ventilierter Kühlraum.

Morphin bewirkt nur geringe Sedation, die zeitweilig mit den Veränderungen der Kohlenhydratmetabolite, jedoch nicht mit denjenigen der Körpertemperatur parallel geht.

Gruppe II. Phenobarbital und Methyprylon bewirken bereits innerhalb von 30 min Sedation mittleren Grades. Diese geht nach 1 Std in eine starke Sedation (Hypnose) über und klingt im Verlaufe von 10—12 Std wieder ab. Die sedative Wirkung wird somit durch beide Hypnotica weitgehend parallel zum Kohlenhydratstoffwechsel, aber auch zur Hypothermie verändert.

Diskussion

Nach den vorliegenden Resultaten verändern beide Gruppen von Pharmaka den Kohlenhydratstoffwechsel im *Blut* in unterschiedlicher Weise: Neuroleptica, Chlordiazepoxid und Morphin (Gruppe I) bewirken eine wesentlich stärkere Glucose-Vermehrung als Hypnotica (Gruppe II) und führen im Gegensatz zu diesen zu einer Erhöhung der Pyruvat- und Lactat-Konzentration. Diese Verschiedenheit ist möglicherweise Folge von stärkerer Beeinflussung des vegetativen Nervensystems durch Pharmaka der Gruppe I im Vergleich zur Gruppe II.

Im *Gesamthirn* (= intracellulärer + extracellulärer Raum inkl. Blut) bestehen lediglich quantitative Unterschiede zwischen beiden Pharmaka-Gruppen: Der Glucose-Gehalt wird durch Chlorpromazin, Ro 4-1284, Chlordiazepoxid, Reserpin und Morphin (Gruppe I) wesentlich stärker erhöht als durch Hypnotica (Gruppe II). Ferner wurden Pyruvat und Lactat des Gesamthirns durch die erste Gruppe nicht oder nur wenig vermindert, durch Hypnotica aber deutlich herabgesetzt.

Zunahme des normalerweise unter 1 liegenden Gehirn/Blut-Quotienten für Glucose (durchschnittlich 0,16) bedeutet Abnahme des Konzentrationsgefälles vom extra- zum intracellulären Raum bzw. Vermehrung der intracellulären Glucose.

Anstieg des normalerweise über 1 liegenden Gehirn/Blut-Quotienten der Carbonsäuren [durchschnittlich 1,7 (1,6—2,2) für Pyruvat und 2,2 (2,0—2,5) für Lactat] bedeutet Erhöhung des intra-extracellulären Diffusionsgefälles für die Carbonsäuren; umgekehrt weist ein Abfall des Quotienten auf eine Verminderung des Diffusionsgefälles vom intra- zum extracellularen Raum bzw. auf Verminderung der intracellulären Pyruvat- und Lactat-Konzentration hin.

Die Unterschiede zwischen beiden Pharmaka-Gruppen werden geringer bei Vergleich der approximativ berechneten mittleren intracellulären Konzentrationen von Glucose, Milch- und Brenztraubensäure im Gehirn (Tab. 4). Die Berechnung der intracellulären Konzentration kann unter der Annahme erfolgen, daß der Extracellulärraum ca. 10% des Gesamtraumes im Rattenhirn ausmacht (RANCK et al. 1960; HORSTMANN u. MEVES 1959; WOODBURY 1955; STREICHER 1961; RALL et al. 1962) und

Tabelle 4. *Berechnete mittlere Intracellulär-Konzentrationen von Glucose, Pyruvat und Lactat (mg-%) im Rattenhirn*

Berechnung unter der Annahme eines 10%igen Extracellulärraumes: Intracellulärwerte = Werte des Gesamthirns minus 10% der Blutkonzentration (siehe Text) (Zahlen ohne mittleren Fehler entsprechen einer Versuchsgruppe, solche mit mittlerem Fehler stellen Mittelwerte aus 2—5 Versuchsgruppen dar. Wesentliche Abweichungen von der Norm sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Pharmakon	Metabolit	½ Std	1 Std	2 Std	3 Std	4 Std	8 Std	16 Std
—	Glucose	4,1 ± 0,2						
	Pyruvat	0,79 ± 0,02						
	Lactat	20,4 ± 0,4						
Reserpin	Glucose			2,1	2,4	**9,1**	6,5	3,4
	Pyruvat			0,78 ± 0,05	0,81 ± 0,02	**0,70** ± 0,02	0,84 ± 0,02	0,75 ± 0,03
	Lactat			21,5 ± 1,1	21,8 ± 1,3	21,7 ± 0,9	21,8 ± 1,8	22,1 ± 1,4
Chlorpromazin	Glucose	**17,6**	**27,2**	**23,7**		**16,2**	**16,6**	**17,9**
	Pyruvat	**0,67** ± 0,03	**0,62** ± 0,02	**0,68** ± 0,04		0,72		0,73
	Lactat	18,9 ± 1,0	19,9 ± 1,1	19,1 ± 0,6		20,0		20,8
Ro 4-1284	Glucose	**13,8** ± 0,4	**10,1** ± 1,5	**11,1**		**13,2**		5,4
	Pyruvat	0,83 ± 0,02	**0,66** ± 0,04	**0,65**		0,79		0,74
	Lactat	17,3 ± 1,0	19,3 ± 1,0	21,8		21,5		21,4
Chlordiazepoxid	Glucose	**32,1**	**27,3**	**21,6**		**14,0**		5,7
	Pyruvat	**0,63**	**0,61**	**0,60** ± 0,03	**0,62** ± 0,02	**0,52**		0,78
	Lactat	18,9	19,2	21,7 ± 0,9	18,2 ± 0,4	17,8		21,5
Morphin	Glucose	**9,6** ± 0,7	**12,4** ± 1,0	**19,8**		5,4		
	Pyruvat	**0,41** ± 0,01	**0,44** ± 0,01	0,81		0,88		
	Lactat	15,1 ± 0,9	15,1 ± 0,9	18,3		17,5		
Phenobarbital	Glucose	**11,1** ± 0,5	**8,0** ± 0,4	7,1		5,6		4,6
	Pyruvat	**0,66** ± 0,02	**0,60** ± 0,02	**0,64** ± 0,02		**0,67**		0,79
	Lactat	18,8 ± 2,2	19,7 ± 1,7	18,3 ± 0,7		19,2		19,5
Methyprylon	Glucose	**13,9**	**10,9** ± 1,0	**13,5** ± 1,0		**12,0** ± 0,8	5,5	5,0
	Pyruvat	**0,46** ± 0,02	**0,47** ± 0,02	**0,36**		**0,45**	0,79 ± 0,03	
	Lactat	15,1 ± 0,6	12,0 ± 0,7	11,6		15,6	19,1 ± 0,2	

die gleichen Glucose-, Pyruvat- und Lactat-Konzentrationen wie das Blut aufweist. Beide Gruppen von Pharmaka vermehren die intracelluläre Konzentration der Glucose und diejenige von Pyruvat. Lactat zeigt geringere Abweichung vom Normalwert als Pyruvat, möglicherweise infolge schnellerer Diffusion durch die Zellwand.

Aus dem Verhalten der intracellulären Konzentration der Kohlenhydratmetabolite scheint es nicht wahrscheinlich, daß die Unterschiede in der Wirkung von Neuroleptica, Chlordiazepoxid und Narkotica, wie sie beim Menschen bestehen, durch Verschiedenheiten des Kohlenhydratstoffwechsels im Gehirn erklärt werden können. Die beschriebenen Veränderungen des cerebralen Kohlenhydratstoffwechsels dürften vielmehr einer allgemein unspezifischen Depression des Zentralnervensystems entsprechen. Für diese Auffassung spricht auch der Befund, daß die intracellulären Veränderungen mit der sedativen Wirkung weitgehend parallel gehen. Ferner kommt es während des normalen Schlafes zu einer Verminderung, während emotioneller oder elektrischer Reizung dagegen zu einer Vermehrung der Milchsäure im Gehirn (Stone 1938; Mihailovic 1961; Carter u. Stone 1961; Richter u. Dawson 1958).

Zunahme der intracellulären Glucose des Gehirns bei gleichzeitiger Verminderung des intracellulären Pyruvats deutet auf eine herabgesetzte Aktivität des Embden-Meyerhof-Weges für Glucose. Dies steht möglicherweise in Einklang mit verschiedenen in vitro-Befunden, z.B. Hemmung der aeroben Glykolyse (Bernsohn 1956a; McIlwain u. Greengard 1957) und der 3-Phosphoglycerinaldehyd-dehydrogenase (Wollemann u. Keleti 1961). Die Vermutung einer Hemmung des Embden-Meyerhof-Weges wird gestützt durch die von verschiedenen Autoren beschriebene erhebliche Glykogen-Vermehrung im Gehirn nach Applikation von Chlorpromazin (Mathe et al. 1961a; Estler 1961a; Svorad 1959; Mathe et al. 1961b; Balzer u. Palm 1962) sowie einer fraglichen Glykogen-Vermehrung nach Phenobarbital (Estler 1961b; Svorad 1959) und mittleren Dosen Morphin (Estler u. Heim 1962). Eine Glykogen-Vermehrung könnte durch die beschriebene Erhöhung der intracellulären Glucose-Konzentration, durch Hemmung der Phosphorylase (Iriye et al. 1962) oder durch das Zusammenwirken beider Faktoren verursacht sein. Da die obigen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Gehirn vermutlich einer generellen zentralen Depression entsprechen, stützen sie die Annahme, daß die Aktivität des Embden-Meyerhof-Weges mit der funktionellen Aktivität des Gehirns parallel geht (Richter u. Dawson 1958; Mihailowic 1961).

Die Untersuchung der Wirkung obiger Pharmaka bei erhöhter Außentemperatur sowie die Resultate bei unterkühlten Tieren sprechen dafür, daß die beschriebenen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nicht unmittelbare Folgen der Hypothermie sind. Es kann jedoch nicht

entschieden werden, ob die Pharmaka direkt oder indirekt wirken, z.B. durch Beeinflussung der Freisetzung von ACTH, Corticosteroiden und biogenen Aminen. Für Chlorpromazin ist eine direkte Wirkung nicht ausgeschlossen, da z.B. die Hyperglykämie durch Adrenalektomie nicht verhindert wird (Opitz 1962; Sobotka 1958). Bei Reserpin und Chlordiazepoxid dagegen scheint die Nebenniere beteiligt zu sein, denn Adrenalektomie verhindert die Hyperglykämie nach diesen Pharmaka (Opitz 1962; Westermann et al. 1961; Martel et al. 1962; Greengard u. Quinn 1962; Gey u. Pletscher 1961 b) und auch die Hyperpyruvatämie und -lactämie nach Chlordiazepoxid (Gey u. Pletscher 1961 b).

Zusammenfassung

Bei Ratten wurde der Einfluß sedativer Dosen verschiedener Psychopharmaka auf Glucose-, Pyruvat- und Lactat-Gehalt in Blut und Gehirn gemessen und mit der Körpertemperatur und dem allgemeinen Verhalten verglichen. Chlorpromazin, Reserpin, das Benzochinolizinderivat Ro 4-1284, Chlordiazepoxid und Morphin (Gruppe I) bewirkten folgende Veränderungen:

a) Kurz dauernder Anstieg von Glucose in Blut und Gehirn sowie des Gehirn/Blut-Quotienten.

b) Kurz dauernder Anstieg von Pyruvat und Lactat im Blut, jedoch nicht im Gehirn; Abfall des Gehirn/Blut-Quotienten.

c) Anstieg der vermutlichen intracellulären Glucose-Konzentration im Gehirn und Abnahme der intracellulären Pyruvat-Konzentration.

Das Maximum der Kohlenhydratveränderungen im Blut fiel mit dem Beginn der Sedation zusammen. Die Veränderungen der intracellulären Konzentrationen im Gehirn verliefen ungefähr parallel zur zentralen Dämpfung.

Phenobarbital und Methyprylon (Gruppe II) verursachten folgende Veränderungen:

a) Anstieg der Glucose in Blut und Gehirn, ähnlich wie bei der ersten Pharmaka-Gruppe, aber kürzer und schwächer.

b) Abnahme von Pyruvat und Lactat in Blut und Gehirn mit Anstieg des Gehirn/Blut-Quotienten im Gegensatz zur Gruppe I.

c) Anstieg der vermutlichen intracellulären Glucose-Konzentration im Gehirn und Abfall der intracellulären Pyruvat-Konzentration, ähnlich wie bei Gruppe I.

Die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels in Blut und Gehirn verliefen weitgehend parallel zur Hypothermie und Hypnose. Verhinderung der Hypothermie durch Erhöhung der Umgebungstemperatur hob die Kohlenhydratstoffwechsel-Veränderungen nicht auf. Hypothermie infolge kalter Umgebungstemperatur war ohne Wirkung auf die Kohlenhydratmetabolite.

Summary

In rats treated with sedative doses of various drugs, alteration of glucose, pyruvate, and lactate were measured in blood and brain and compared to that of body temperature and general behaviour.

Chlorpromazine, *reserpine*, the *benzoquinolizine derivative Ro 4-1284*, *chlordiazepoxide*, and *morphine* induced the following changes:

a) Short-lasting increase of glucose in blood and brain as well as of the brain/blood ratio.

b) Short-lasting increase of pyruvate and lactate in blood, although not in brain, resulting in a drop of the brain/blood ratio.

c) Increase of the approximated intracellular glucose concentration of brain, but decrease of pyruvate concentration.

The maximum changes of carbohydrate metabolism in blood coincided with the beginning of sedation, whereas the alteration of the intracellular concentrations rather parallelled the central depression.

Phenobarbital and *methyprylone* caused the following alterations:

a) Increase of glucose in blood and brain which resembled those induced by the first group of drugs, but were of shorter duration or lower degree.

b) Decrease of pyruvate and lactate in blood and brain resulting in an increased brain/blood ratio, in contrast to the first group of psychopharmaca.

c) Increase of the approximated intracellular glucose concentration in brain and decrease of pyruvate concentration, similar to the first group of drugs.

The changes of carbohydrate metabolism in blood and brain paralleled fairly well those of hypothermia and hypnosis.

Prevention of hypothermia did not abolish the alteration of carbohydrate metabolism and hypothermia induced by cold environment was without effects on carbohydrate metabolites.

Literatur

ABOOD, L. G.: The effect of chlorpromazine on phosphorylation of brain mitochondria. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **88**, 688 (1955).

ALBRECHT, W.: Erhöhung der Glykogenkonzentration im Gehirn und das Verhalten verschiedener Fermente im Gehirn und Darm der Maus nach Reserpin. Klin. Wschr. **35**, 588 (1957).

BALZER, H., P. HOLTZ u. D. PALM: Reserpin und Glykogengehalt der Organe. Experientia (Basel) **17**, 304 (1961).

—, u. D. PALM: Über den Mechanismus der Wirkung des Reserpins auf den Glykogengehalt der Organe. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **243**, 65 (1962).

BANG, O.: The lactate-content of the blood during and after muscular exercise in man. Skand. Arch. Physiol. **74**, 51 (1936).

BELFORD, J., and M. R. FEINLEIB: Phosphorylase activity in heart and brain after reserpine, iproniazid and other drugs affecting the central nervous system. Biochem. Pharmacol. **6**, 189 (1961).

Benesova, O., O. Buresova u. J. Bures: Die Wirkung des Chlorpromazins und der Glykämie auf das elektrophysiologisch kontrollierte Überleben der Hirnrinde bei verschiedenen Körpertemperaturen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **231**, 550 (1957).

Berger, M., H. J. Strecker and H. Waelsch: Action of chlorpromazine on oxidative phosphorylation of liver and brain mitochondria. Nature (Lond.) **177**, 1234 (1956).

Bernsohn, J., I. Namajuska and L. S. G. Cochrane: Inhibition of brain cytochromoxidase and ATP-ase by chlorpromazine analogues. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **92**, 201 (1956a).

— — — The effect of chlorpromazine on respiration and glycolyse in rat brain. Arch. Biochem. **62**, 274 (1956b).

Brauchitsch, H. von: Endokrinologische Aspekte des Wirkungsmechanismus neuroplegischer Medikamente. Psychopharmacology **2**, 1 (1961).

Carter, S. H., and W. E. Stone: Effects of convulsants on brain glycogen in the mouse. J. Neurochem. **7**, 16 (1961).

Century, B., and M. K. Horwitt: Action of reserpine and chlorpromazine on rat brain oxidative phosphorylation and ATP-ase. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **91**, 493 (1956).

Dawkins, M. J. R., J. D. Judah and K. R. Rees: The effect of chlorpromazine on the respiratory chain. Biochem. J. **72**, 204 (1959a).

— — — Mechanism of action of chlorpromazine. Biochem. J. **73**, 16 (1959b).

De Bodo, R. C., F. W. Co Tui and A. E. Benaglia: Studies on the mechanism of morphine hyperglycemia. J. Pharmacol. exp. Ther. **62**, 88 (1938).

Decsi, L., u. J. Mehes: In vitro-Hemmung der oxidativen Phosphorylierung und der ATP-ase Aktivität. Experientia (Basel) **14**, 145 (1958).

Estler, C. J.: Glykogengehalt des Gehirns und Körpertemperatur weißer Mäuse unter dem Einfluß einiger zentral dämpfender und erregender Pharmaka. Med. exp. (Basel) **4**, 209 (1961a).

— Der Glykogengehalt des Gehirns weißer Mäuse unter der Einwirkung von Phenobarbital und seine Beziehungen zu Blutzucker und Körpertemperatur. Med. exp. (Basel) **4**, 30 (1961b).

—, u. F. Heim: Die Wirkung von Morphin und N-Allyl-3-oxy-morphinan einzeln und in Kombination auf einige Funktionen und Metaboliten des Gehirns weißer Mäuse. J. Neurochem. **9**, 219 (1962).

— — u. O. Strubelt: Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur, Futteraufnahme und Metabolitgehalt des Gehirns weißer Mäuse nach Reserpin. Med. exp. (Basel) **6**, 395 (1962).

Gati, T., G. Harmos u. G. Ludany: Wirkung von Chlorpromazin auf die Zuckerresorption aus dem Darm. Arch. int. Pharmacodyn. **114**, 251 (1958).

Gayer, J., u. G. Honheiser: Die Wirkung von Alkaloiden der Rauwolfia Serpentina Bentham auf den Blutzucker. Ärztl. Forsch. **10**, 98 (1956).

Gey, K. F.: The concentration of glucose in rat tissues. Biochem. J. **64**, 145 (1956).

—, and A. Pletscher: Increase of pyruvic and lactic acid in rat blood by inhibitors of monoamine oxidase. Experientia (Basel) **17**, 25 (1961a).

— — unveröffentlicht (1961b).

Greengard, P., and G. P. Quinn: Metabolic effects of tranquilizers and hypophysectomy. Ann. N.Y. Acad. Sci. **96**, 179 (1962).

Gupta, S. K., M. A. Patel and A. D. Joseph: Effects of chlorpromazine and epinephrine on blood-sugar of rabbits. Arch. int. Pharmacodyn. **128**, 82 (1960).

Hasselblatt, A., and D. H. Sproul: Hyperglycemia induced by drugs. J. Physiol. (Lond.) **157**, 124 (1961).

Heim, F., u. C.-J. Estler: Der Einfluß von Phenobarbital (Luminal) auf einige Funktionen und Metaboliten des Gehirns normaler und zentral erregter weißer Mäuse. Klin. Wschr. **39**, 798 (1961).

HELPER, E. W., M. J. CARVER, H. P. JACOBI and J. A. SMITH: The effect of tranquilizing agents and related compounds on the succinoxidase system. Arch. Biochem. **76**, 354 (1958).

HOHORST, H. J., u. F. H. KREUTZ: Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte. Biochem. Z. **332**, 18 (1959).

HORSTMANN, E., u. H. MEVES: Die Feinstruktur des molekularen Rindengraues und ihre physiologische Bedeutung. Z. Zellforsch. **49**, 569 (1959).

HOUGS, W., and C. THORSHAUGE: Morphine hyperglycaemia in rabbits prevented by controlled respiration. Acta pharmacol. (Kbh.) **15**, 275 (1959).

HUCKABEE, W.: Control of centration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood. J. appl. Physiol. **9**, 163 (1956).

HUGGETT, A. ST. G., and D. A. NIXON: Use of glucose oxidase, peroxidase and o-dianisidine in determination of blood and urinary glucose. Lancet **273**, 368 (1957).

IRIYE, T. T., A. KUNA and F. SIMMONDS: Effects of various agents in vivo on phosphorylase activity of rat brain. Biochem. Pharmacol. **11**, 803 (1962).

KUSCHKE, H. J., u. J. FRANTZ: Über eine hyperglykämische Wirkung von Reserpin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **224**, 269 (1955).

LAMESTA, L., A. VALSECCHI e L. VALZELLI: Variazioni glicemiche indotte dalla reserpina e da alcuni suoi nuovi derivati. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **36**, 14 (1960).

LINDAUR, V.: Zur Frage des Einflusses von Chlorpromazin auf den Blutzucker. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **229**, 253 (1956).

LOWRY, H. O., and J. V. PASSONNEAU: The application of quantitative histochemistry to the pharmacology of the nervous system. Biochem. Pharmacol. **9**, 173 (1962).

MARKS, J. D., N. ROESKY and M. J. CARVER: The inhibitory action of a phenothiazine derivate on the hexosemonophosphate-dehydrogenase of adrenal cortex. Arch. Biochem. **95**, 192 (1961).

MARTEL, R. R., E. O. WESTERMANN and R. P. MAICKEL: Dissociation of reserpine-induced sedation and ACTH hypersecretion. Life Sci. **1962**, 151.

MASURAT, T., S. M. GREENBERG, E. G. RICE, J. F. HERNDON and E. J. VAN LOON: The action of chlorpromazine on yeast hexokinase. Biochem. Pharmacol. **5**, 20 (1960).

MATHE, V., G. KASSAY u. K. HUNKAR: Die Wirkung des Chlorpromazins auf den Kohlehydratstoffwechsel des Rattenhirns. Psychopharmacology **2**, 334 (1961a).

— — — Die Wirkung des Reserpins auf den Gehalt des Rattenhirns an gesamtreduzierenden Stoffen und Glykogen. Z. ges. exp. Med. **134**, 249 (1961b).

MCILWAIN, H.: Biochemistry and the central nervous system. London: J. A. Churchill 1959.

—, and O. GREENGARD: Excitants and depressants of the central nervous system on isolated electrically stimulated cerebral tissues. J. Neurochem. **1**, 348 (1957).

MILHAILOVIC, L., D. KRZALIC and D. CVETKOVIC: Effects of electrical stimulation of reticular formation on the lactic acid content of the rat brain. Nature (Lond.) **192**, 1166 (1961).

MONTANARI, R., and M. A. STOCKHAM: Effects of single and repeated doses of reserpine on the secretion of adrenocorticotrophic hormone. Brit. J. Pharmacol. **18**, 337 (1962).

MORACZEWSKY, A. S., and K. P. DU BOIS: The influence of chlorpromazine on intermediary carbohydrate metabolism. Arch. int. Pharmacodyn. **120**, 201 (1959).

NELSON, N.: A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. J. biol. Chem. **153**, 375 (1944).

OPITZ, K.: Wirkung psychotroper Substanzen auf den Stoffwechsel. Arzneimittel-Forsch. **12**, 333, 525, 618 (1962).

Pletscher, A., A. Brossi and K. F. Gey: Benzoquinolizine derivatives: a new class of monoamine decreasing drugs with psychotropic action. Int. Rev. Neurobiol. **4**, 275 (1962).

— P. A. Shore and B. B. Brodie: Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. J. Pharmacol. exp. Ther. **116**, 84 (1956).

Quastel, J. H., and D. M. J. Quastel: The chemistry of brain metabolism in health and disease. Springfield/Ill.: Ch. Thomas 1961.

Rall, D. P., W. W. Oppelt and C. S. Patlak: Extracellular space of brain as determined by diffusion of inulin from the ventricular system. Life Sci. **1962**, 43.

Ranck, J. B., J. R. Crill and W. E. Crill: Specific resistivity of cerebral cortex. Physiologist **3**, 128 (1960).

Richter, D., and R. M. C. Dawson: Brain metabolism in emotional excitement and in sleep. Amer. J. Physiol. **154**, 73 (1948).

Schmid, F.: Glycémie morphinique et glycogène hépatique chez le lapin. C.R. Soc. Biol. (Paris) **150**, 575 (1956).

Schwemmle, K., u. F. Heim: Adeninmononukleotidgehalt des Gehirns, Rektaltemperatur und Sauerstoffverbrauch weißer Mäuse nach Reserpin. Med. exp. (Basel) **6**, 351 (1959).

Sobotka, P.: Die gegenseitige Beziehung des Chlorpromazin und der Nebenniere zur Glykämie. Endokrinologie **36**, 319 (1958).

Somogyi, M.: A reagent for the copper iodometric determination of very small amounts of sugar. J. biol. Chem. **117**, 771 (1937).

Soulairac, A., M. L. Soulairac et J. N. van Steenkiste: Action de la chlorpromazine, de l'amphétamine et de l'iproniazide sur l'hypoglycémie insulinique du rat. Presse méd. **69**, 995 (1961).

Stewart, G. N., and J. M. Rogoff: The action of drugs on the output of epinephrine from the adrenals. VII. Morphine. J. Pharmacol. exp. Ther. **19**, 59 (1922).

Stone, W. E.: The effects of anaesthetics and of convulsants on the lactic acid content of the brain. Biochem. J. **32**, 1908 (1938).

Streicher, E.: Thiocyanate space of rat brain. Amer. J. Physiol. **201**, 334 (1961).

Svorad, D.: The relation of tranquilizers to some cerebral inhibitory states in topical distribution of brain glycogen. Arch. int. Pharmacodyn. **121**, 71 (1959).

Taketomo, Y., P. A. Shore, E. G. Tomich and R. Kuntzman: Studies on the mechanism of reserpine induced epinephrine release and hyperglycemia. J. Pharmacol. exp. Ther. **119**, 188 (1957).

Vassalle, M.: Role of catecholamine release in morphine hyperglycemia. Amer. J. Physiol. **200**, 530 (1961).

Vogel, G., u. U. Tervooren: Über die Beeinflussung des Thyroxineffektes durch einige Neuroplegica. Med. exp. (Basel) **4**, 59 (1961).

Westermann, E., R. P. Maickel u. B. B. Brodie: Untersuchungen über den Mechanismus einer Reserpinwirkung auf die Hypophyse. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **241**, 189 (1961).

Wollemann, M., u. P. Elödi: Die Hemmung der kristallisierten d-Glyceraldehyd-3-phosphatdehydrogenaseaktivität durch Phenothiazine und Aminoketone. Biochem. Pharmacol. **6**, 228 (1961).

—, u. T. Keleti: Über den Mechanismus der Dehydrogenase-Aktivitätshemmung der Phenothiazine. Arzneimittel-Forsch. **12**, 360 (1962).

Woodbury, D. M.: Effect of diphenylhydantoin on electrolytes and radiosodium turnover in brain and other tissues of normal hyponatremic and postictal rats. J. Pharmacol. exp. Ther. **115**, 74 (1955).

Yanagawa, M.: Effect of chlorpromazine on tissue respiration and carbohydrate metabolism of rat brain. Nippon Yakurigaku Zasshi **54**, 1141 (1958).

Dr. Markus Rutishauser, Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG,
Medizinische Forschungsabteilung, Basel/Schweiz

Lebenslauf

von Markus Rutishauser (Bottighofen TG)

Ich wurde am 17. Mai 1936 in Zürich geboren. In Basel besuchte ich 4 Jahre die Primarschule, 8 Jahre das Realgymnasium und bestand 1955 die Maturität. Von 1955-1961 studierte ich mit einem halben Jahr Unterbruch (Auslandsemester an der Faculté de Medecine de Paris) an der Universität Basel Medizin und schloß mein Studium im Herbst 1961 mit dem medizinischen Staatsexamen ab. Seither bin ich in der Medizinischen Forschungsabteilung der Hoffmann-La Roche (Basel) auf biochemisch-experimentellem Gebiet tätig.